

Aus der III. Medizinischen Klinik des Städtischen
Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Hans Hochrein

ANTIKOAGULANTIEN-LANGZEITBEHANDLUNG
UND REINFARKT

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolf Jacob

aus Berlin

1976

Aus der III. Medizinischen Klinik des Städtischen
Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Hochrein

Antikoagulantien-Langzeitbehandlung
und Reinfarkt



Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolf Jacob
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Hans Hochrein

Korreferent: Professor Dr. med. Günter Neuhaus

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin



Promoviert am: 21. Januar 1976

INHALT

Seite:

I	E i n l e i t u n g	4
II	P a t i e n t e n u n d M e t h o d i k	6
III	E r g e b n i s s e	9
	1.) Zahlenmäßiges Verhältnis zwischen optimal, schlecht und nicht mit Antikoagulantien vorbehandelten Reinfarkt-patienten.	9
	2.) Vergleich der Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen "gut" und "schlecht" mit Antikoagulantien eingestellten Reinfarkt-Patienten.	10
	3.) Vergleich hinsichtlich der Anzahl der Vorinfarkte in der Anamnese, der Infarktlokalisation, der Infarktausdehnung und der Fermenthöhe zwischen beiden Gruppen.	10
	4.) Vergleich der Komplikationshäufigkeit während der klinischen Behandlung zwischen "gut" und "schlecht" mit Antikoagulantien vorbehandelten Reinfarktpatienten.	11
	5.) Vergleich der Mortalität und der Risikofaktoren zwischen beiden Gruppen.	12, 13
	6.) Vergleich der untersuchten Reinfarktpatienten mit einem zwei Jahre nach durchgemachtem Myokardinfarkt ambulant behandelten Patienten-Kollektiv hinsichtlich einer durchgeführten Antikoagulantientherapie.	14
IV	D i s k u s s i o n	15
V	Z u s a m m e n f a s s u n g	29
VI	L i t e r a t u r	30

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I) Einleitung

Der Herzinfarkt erscheint heute in den Statistiken über Erkrankungsziffern und Todesursachen mit an erster Stelle. In den meisten Ländern ist eine Zunahme der Häufigkeit und ein Auftreten bereits in jüngeren Jahren zu verzeichnen. Deshalb wurden und werden auch allerorts Anstrengungen unternommen, durch Intensivierung der Prophylaxe und Therapie die Prognose dieser schweren Erkrankung Schritt für Schritt zu verbessern. Die Arbeitsgruppen von Wright, Nichol und Fasset berichteten Mitte der vierziger Jahre über die ersten Ergebnisse einer Antikoagulantientherapie des Herzinfarktes (1,2). Obwohl nunmehr 30 Jahre vergangen sind, und obwohl bereits in den fünfziger Jahren die Antikoagulantientherapie sich als fester Bestandteil der Infarkttherapie in der Klinik durchgesetzt hatte, ist die Meinung über den Wert dieser Therapie auch heute noch nicht einheitlich.

Nach Groß (3) kann die Frage, ob sich gute zehn Jahre nach der Ausbreitung der thrombolytischen Therapie und fast 30 Jahre nach der ersten Anwendung der Antikoagulantien inzwischen unbestrittene Indikationen und eine allgemeine Anerkennung entwickelt haben, nur verneint werden.

Das Ziel der Antikoagulantienbehandlung bei Herzinfarkt ist durchaus verschieden in der "akuten Phase", d.h. in den ersten 6 - 10 Wochen nach Infarkt und der darauf folgenden Zeitspanne. In der akuten Phase soll vor allem das Entstehen muraler Kammerwandthromben und arterieller Embolien unterdrückt werden sowie die Häufigkeit peripher-venöser Thrombosen und das Auftreten von Lungenembolien verringert werden. - Ein ganz anderes Ziel verfolgt die Langzeittherapie des Herzinfarktes: Sie soll in erster Linie das Auftreten eines Rezidivinfarktes verhindern.

Anhand der vorliegenden Retrospektiv-Studie soll untersucht werden, ob eine Antikoagulantien-Langzeitbehandlung in der Lage ist, einen Reinfarkt zu verhindern.

II) Patienten und Methodik

Grundlage der Untersuchung bilden die Krankengeschichten von 735 Patienten, die in den Jahren 1969 - 1974 mit frischem Herzinfarkt auf die Intensiv-Station des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin aufgenommen worden waren. Hierunter befanden sich 172 Reinfarkte. Anhand der Prothrombinzeit (Quick-Wert) bei Aufnahme und der Anamnese wurde festgestellt, welche Anzahl der Reinfarkt-Patienten eine Antikoagulantientherapie erhalten hatte. Die Gruppe der Patienten, die mit Antikoagulantien vorbehandelt worden war, wurde unterteilt in zwei Gruppen:

Gruppe A = gut eingestellt (Prothrombinzeit $\leq 30\%$)

Gruppe B = schlecht eingestellt (Prothrombinzeit $> 30\%$)

Eine schlechte Antikoagulation konnte hierbei inhaltlich gleichgesetzt werden mit "nicht antikoaguliert". (22)

Es wurde sodann untersucht, ob zwischen beiden Gruppen (A und B) statistisch signifikante Unterschiede nachweisbar waren hinsichtlich Alter der Patienten, Geschlecht, Anzahl der Vorinfarkte in der Anamnese, Infarktausdehnung, Infarktlokalisation, Fermenthöhe, Komplikationen, Mortalität und Risikofaktoren. Auf Grund der Ergebnisse wurde geprüft, ob beide Gruppen miteinander verglichen werden konnten, und welche Schlußfolgerungen zu ziehen waren.

Die statistische Prüfung erfolgte mittels des Vierfelder χ^2 -Testes. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde angenommen, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit (2α) unter 5% ($P < 0,05$) lag; damit war die Nullhypothese bei $\chi^2 = 3,841$ zu verwerfen. Die Diagnose des Reinfarktes wurde bei anamnestisch bekanntem und (oder) elektrokardiographisch entdecktem alten Infarkt auf Grund des klinischen Syndroms mit charakteristischer Schmerzanamnese, elektrokardiographischer Befunde sowie Erhöhung und Verlauf der Serumfermente (GOT, CPK, α - HBDH) mit Leukozytose und Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit gestellt. Die Dauer der intensiv-medizinischen Überwachung erstreckte sich durchschnittlich bei un-

kompliziertem Verlauf auf 3 - 4 Tage, bei fortwährender Kontrolle und Überwachung von EKG (Monitor), Blutdruck, zentralem Venendruck, Atemfrequenz, Urinausscheidung, zentraler und peripherer Körpertemperatur sowie der arteriellen Blutgase und der Elektrolyte.

Herzrhythmusstörungen wurden über Bettmonitore, verbunden mit einem zentralen Abfragemonitor erfaßt, wobei eine automatische Frequenzaufzeichnung und EKG-Registrierung zur Verfügung stand. Nach Verlegung auf eine Normalstation wurde in regelmäßigen, kurzfristigen Abständen eine umfassende EKG-Analyse durchgeführt.

Die Diagnose einer Links-Herzinsuffizienz wurde gestellt auf Grund der klinischen Zeichen (Dyspnoe, Lippenzyanose, Gallopprhythmus, auskultatorisch feuchte persistierende Rasselgeräusche über den Lungen, Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut) und der röntgenologischen Zeichen (Herzverbreiterung und Lungenstauung in der Thorax-Übersichtsaufnahme).

Als Zeichen einer Global- bzw. Rechts-Herzinsuffizienz wurde ein Ansteigen des zentralen Venendruckes über 14 cm Wassersäule angesehen. - Ein kardiogener Schock wurde diagnostiziert bei Vorliegen folgender Symptome: Oligurie (Urinausscheidung weniger als 30 ml/h), zyanotische und kalte Haut, Temperaturdifferenz zwischen Haut und Körpertemperatur von mehr als 6° C, Hämokonzentration, eingeschränktes Sensorium, systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg bei kleiner Blutdruckamplitude und metabolischer Azidose (als Zeichen einer hochgradigen Organminderdurchblutung). Ein Patient wurde als Hypertoniker angesehen, wenn der arterielle Blutdruck bei wiederholten Kontrollen über 150 mm Hg systolisch und 90 mm Hg diastolisch lag, entweder anamnestisch oder während des Klinikaufenthaltes, und im EKG eine Linkshypertrophie und/oder röntgenologisch oder pathologisch-anatomisch eine Links-Herzhypertrophie nachweisbar waren. Eine Pneumonie wurde klinisch und/oder röntgenologisch diagnostiziert; ein

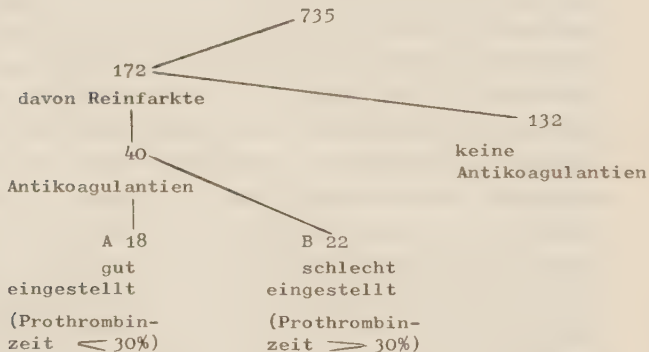
Herzwandaneurysma und eine Herzwandruptur wurden klinisch (Elektrokardiogramm), röntgenologisch (einschließlich Kymogramm) und/oder pathologisch-anatomisch nachgewiesen. Die Diagnose einer Lungenarterienembolie wurde elektrokardiographisch, röntgenologisch und/oder pathologisch-anatomisch verifiziert.

Um nachzuweisen, daß es sich im zahlenmäßigen Verhältnis der Reinfarktpatienten, die mit einer Antikoagulantienvorbehandlung zur Aufnahme kamen, zu denjenigen Reinfarktpatienten, die nicht antikoaguliert waren, um keine zufällige Zahlenkonstellation handelte, um also den Einwand zu entkräften, es würde in Wahrheit innerhalb der Bevölkerung (bzw. im Einzugsgebiet des Rudolf-Virchow-Krankenhauses) ein wesentlich höherer Anteil der Patienten nach durchgemachtem Herzinfarkt unter einer Dauer-Antikoagulantientherapie stehen als es im vorliegenden Zahlenmaterial zum Ausdruck komme, und man könne daher unter dieser Therapie mit erheblich weniger Reinfarkten rechnen, wurden folgende Nachforschungen angestellt: Alle Herzinfarktpatienten, die im Zeitraum von 2 Jahren (1972/73) aus der kardiologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses entlassen worden waren, wurden überprüft bezüglich einer Antikoagulantientherapie bei Entlassung und einer weitergeführten Antikoagulantientherapie nach 2 Jahren. (Die Patienten wurden z.T. direkt angeschrieben, z.T. wurde die Information durch die Hausärzte eingeholt). - Das Verhältnis der dauerantikoagulierten zu den nicht antikoagulierten Patienten 2 Jahre nach Entlassung aus der Klinik wurde verglichen mit dem vorliegenden Verhältnis bei Aufnahme der Reinfarkte in die Klinik.

III) Untersuchungsergebnisse

Unter 735 Herzinfarktpatienten, die in den Jahren 1969 - 1974 auf die Intensivstation des Rudolf-Virchow-Krankenhauses aufgenommen worden waren, befanden sich 172 Patienten mit Reinfarkten. Von diesen 172 Reinfarktpatienten waren 40 antikoaguliert; 132 hatten keine Antikoagulantien erhalten. 18 der mit Antikoagulantien vorbehandelten Patienten waren "gut eingestellt" (Prothrombinzeit unter 30%) (Gruppe A), 22 waren "schlecht eingestellt" (Prothrombinzeit über 30%) (Gruppe B).

Infarkte, die zur Aufnahme kamen 1969 - 1974



Die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigte in beiden Gruppen (A und B) keine signifikanten Unterschiede. Das mittlere Alter in Gruppe A ($n = 18$) betrug 62,3 Jahre, in Gruppe B ($n = 22$) 64,2 Jahre. In der Gruppe der schlecht antikoagulierten Patienten fanden sich vergleichsweise etwas mehr Männer, umgekehrt in der Gruppe der gut antikoagulierten Patienten etwas mehr Frauen (s. Tabelle 1).

Tabelle 1	Gruppe A (n=18)	Gruppe B (n=22)	χ^2	P
Durchschnittsalter	62,3 Jahre	64,2 Jahre		
Männer	11	15		
Frauen	7	7	0,1776	n.s.

Hinsichtlich der Anzahl der Vorinfarkte, der Infarktlokalisation, der Infarktausdehnung und der Fermenthöhe waren beide Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 2).

Tabelle 2	Gruppe A (n=18)	Gruppe B (n=22)	χ^2	P
Hinterwandinfarkt	6	6	0,0049	n.s.
Vorderwandinfarkt	12	16		
VW- und HWinfarkt	-	-		
transmural	13	19	0,5114	n.s.
nicht transmural	5	3		
GOT				
>50 mU/ml	5	5	0,0000	n.s.
<50 mU/ml	13	17		
mehrere Vorinfarkte in der Anamnese	6	9	0,0269	n.s.

Hämodynamische Komplikationen:

Eine kardiale Insuffizienz trat in der Gruppe der schlecht antikoagulierten Patienten etwas häufiger auf; signifikante Unterschiede bestanden jedoch nicht. Ein kardiogener Schock war zwar häufiger in Gruppe A zu beobachten, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht zu verwerfen. (Tab. 3).

Tabelle 3	Gruppe A (n=18)	Gruppe B (n=22)	χ^2	P
Herzinsuffizienz	10	15	0,2424	n.s.
kardiogener Schock	4	2		
Rhythmusstörungen	8	7	0,2424	n.s.
Aneurysma-Ruptur	2	2		
Pneumonie	2	2		
Schenkelblock	1	0		
Thrombose, Embolie	1	0		

Bezüglich Herzrhythmusstörungen, Herzwandaneurysma und Rupturbildung, Pneumonie, Schenkelblockbildung im EKG, venöser Thrombosebildungen und arterieller Embolien waren ebenfalls keine Unterschiede nachzuweisen (Tab. 3).

Die Mortalität war in Gruppe A deutlich erhöht; eine Signifikanz lag jedoch auch hier nicht vor (Tab. 4).

Tabelle 4	Gruppe A (n=18)	Gruppe B (n=22)	χ^2	P
Mortalität	8 (44,5%)	5 (22,7%)	1,2536	n.s.

Die Art und Häufigkeit der vorliegenden Risikofaktoren innerhalb beider Gruppen ist in Tabelle 5 und Abbildung 1 wiedergegeben. Es fällt auf eine Betonung der Fettstoffwechselstörungen in der Gruppe der gut antikoagulierten Patienten; das errechnete χ^2 liegt jedoch noch im Annahmehereich der Nullhypothese.

Tabelle 5	Gruppe A (n=18)	Gruppe B (n=22)	χ^2	P
Diab.mell.	12	13	0,0269	n.s.
Hypertonie	4	3	0,0857	n.s.
Hyperlipidämie	7	3	2,1549	n.s.
Nikotin	6	9	0,0269	n.s.
Gicht (Hyperurikämie)	-	-	-	-

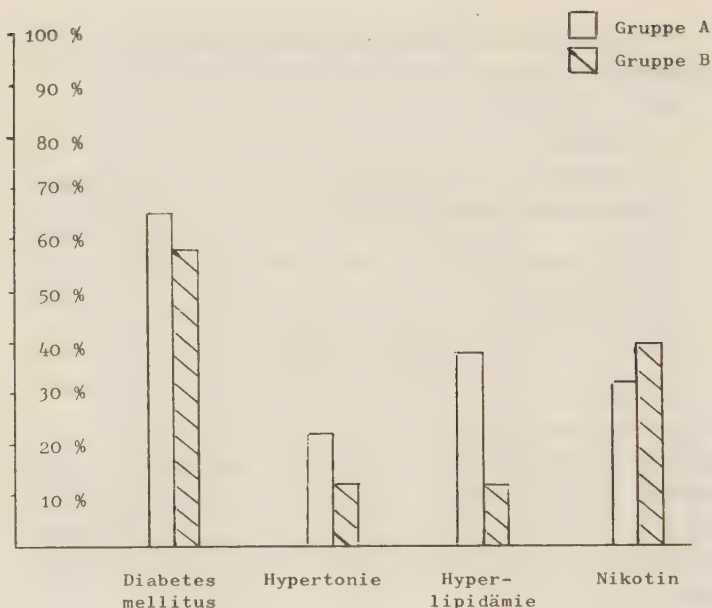


Abb. 1 Prozentuale Verteilung von Risikofaktoren bei 40 Reinfarktpatienten mit guter Antikoagulation (Gruppe A) und schlechter Antikoagulation (Gruppe B). Eine Hyperlipidämie ist in Gruppe A häufiger vorhanden; es zeigt sich jedoch keine statistisch gesicherte Signifikanz.

Von den 172 Reinfarktpatienten, die der vorliegenden Untersuchung zugrunde liegen, waren 40 bei Aufnahme antikoaguliert; 132 hatten keine Behandlung mit Antikoagulantien erfahren. Dies ergibt ein zahlenmäßiges Verhältnis von

$$1 \quad : \quad 3,3$$

antikoaguliert nicht antikoaguliert

Untersucht man, welche Anzahl von Patienten im Einzugsgebiet des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zwei Jahre nach Behandlung eines akuten Myokardinfarktes auf der kardiologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses weiterhin ambulant antikoaguliert sind, so ergeben sich annähernd identische Zahlenverhältnisse (s. Tabelle 6).

Tabelle 6	anti-koagu- liert	nicht antikoaguli- ert	zahlenmäßi- ges Ver- hältnis
Reinfarkt bei Aufnahme	n = 40	n = 132	1 : 3,3
Myokardinfarkte, die im Zeitraum von 1 Jahr aus der Klinik entlassen wurden:			
* 1972	n = 99	n = 99	1 : 1
1973	n = 102	n = 98	1 : 0,97
* hiervon nach 2 Jahren noch erreichbar	n = 88	(n = 88)	
* hiervon noch antikoaguliert	n = 40	n = 136	1 : 3,4

Die in der vorliegenden Untersuchung gefundene Korrelation zwischen antikoagulierten und nicht antikoagulierten Reinfarktpatienten entspricht also nicht einem Zufallsbefund, sondern dem tatsächlichen Verhältnis in einem ambulant behandelten Patientenkollektiv im Einzugsbereich des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zwei Jahre nach durchgemachtem Myokardinfarkt.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß beide Gruppen (A und B) hinsichtlich Alter, Geschlecht, Anzahl der Vorinfarkte in der Anamnese, Infarktausdehnung, Infarktlokalisierung, Fermenthöhe, Komplikationen, Mortalität und Risikofaktoren keine statistisch gesicherten Unterschiede aufweisen. Die jeweils errechneten Werte für χ^2 liegen im Annahmehereich der Nullhypothese. Beide Gruppen sind daher vergleichbar. Gruppe A und B sind zahlenmäßig etwa gleich stark, d.h. unabhängig, ob der Quickwert gut oder schlecht eingestellt ist; es tritt etwa die gleiche Anzahl von Reinfarkten auf.

IV) Diskussion

Eine umfangreiche Literatur liegt zu der Frage der Rezidiv-Verhütung des Myokardinfarktes vor, seit die Langzeittherapie mit Antikoagulantien 1947 von Nichol und Fasset (2) eingeführt wurde. Die erste kontrollierte Studie wurde von Keyes 1953, 56 (5) veröffentlicht. Der Effekt schien günstig, aber unglücklicherweise sind die Kontroll-Gruppen nicht voll vergleichbar; die unbehandelte Gruppe stammt von einem früheren Zeitpunkt als die mit Antikoagulantien behandelte Gruppe. Dies veranlaßte Harwald 1955, eine Studie zu beginnen, über deren Ergebnisse 1962 berichtet wurde (6). Es fanden sich keine Unterschiede bezüglich Reinfarkt und Mortalität während der gesamten Beobachtungsphase. Lediglich im ersten Jahr der Behandlung waren signifikant weniger Reinfarkte bei Patienten über 66 Jahre beobachtet worden ($0,05 > P > 0,01$). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu einigen vorherigen Arbeiten, jedoch in einigen dieser Studien, Keyes 1953, 56 (3), Suzmann 1955 (7), Nichol 1958 (8), Toohey 1958 (9), Ensor und Peters 1959 (10), Owren 1959 (11) und Tandowsky 1959 (12), fehlen Kontroll-Gruppen, oder sie sind für einen statistischen Vergleich ungeeignet. Die Ergebnisse der wichtigsten kontrollierten Studien über die Antikoagulantien-Langzeittherapie des Herzinfarktes, die bis 1964 erschienen sind, sind in Tabelle 7 zusammengefaßt (13):

Ergebnisse kontrollierter Studien bis 1964

(aus Medical Research Council) (13)

Tabelle 7	niedrige Dosierung (keine Antikoagulantien- therapie)	hohe Dosie- rung	Todesfälle		Reinfarkte	
			niedrige Dosie- rung	hohe Dosie- rung	niedrige Dosie- rung	hohe Dosie- rung
Bjerkelund	118	119	38	23	47	26
Medical Re- search Council	188	195	37	26	81	34
Borchgrevink	100	103	8	1	13	2
Mac Millan	34	37	3	9	7	7
Harvald	170	145	45	34	67	52
Aspenström	91	88	34	20	30	12
Lovell	80	70	11	7	-	-

Bjerkelund (14) verglich 119 mit Antikoagulantien behandelte Patienten mit 118 Kontroll-Patienten bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 40 Monaten. Signifikante Unterschiede hinsichtlich Reinfarkt und Todesrate waren nur für Patienten unter 60 Jahren während des ersten Behandlungsjahres ersichtlich. Im zweiten Behandlungsjahr wies dieselbe Altersgruppe eine höhere Todesrate in der Gruppe der behandelten Patienten auf.

In der britischen Studie (Medical Research Council) (13), in der 195 behandelte und 188 kontrollierte Patienten (hoch und niedrig do-

siert) durchschnittlich 16 Monate lang überwacht wurden, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Es fand sich bei hoher Antikoagulantien-Dosierung eine signifikante Reduzierung der Reinfarktrate bei Männern unter 55 Jahren, vor allem im ersten Jahr nach Infarkt; signifikante Mortalitätsunterschiede wurden nicht beobachtet. Bei Frauen konnten keine Unterschiede gesehen werden.

Borchgrevink (15) untersuchte eine intensiv mit Antikoagulantien behandelte (Prothrombinzeit 10 - 30%) und eine nur ungenügend behandelte (Prothrombinzeit 40 - 60%) Patientengruppe (mit Angina pectoris-Beschwerden oder nachgewiesenem Herzinfarkt). Es war möglich, die Infarktfrequenz bei richtiger Gerinnungshemmung auf ca. 15% des schlecht behandelten Kollektivs zu reduzieren. In der behandelten Gruppe fanden sich 1,4% Reinfarkte gegenüber 10,6% in der Kontrollgruppe.

Mac Millan (16) konnte keine Reduzierung der Reinfarkte beobachten, dagegen traten Todesfälle gehäuft in der Gruppe der gut antikoagulierten Patienten auf.

Aspenström (17) hat bei 88 Patienten mit Antikoagulantienbehandlung und 91 Kontrollpatienten, bei einer durchschnittlichen Überwachungsdauer von 27 Monaten eine signifikante Senkung der Reinfarkte im ersten Jahr der Behandlung gesehen, allerdings nur bei Frauen unter 60 Jahren und Männern über 60 Jahren (im Gegensatz zu Bjerkelund und Medical Research Council).

Nach Lovell und Mitarbeiter (18) konnte die Überlebenszeit von Patienten mit Herzinfarkt bis zu 55 Jahren durch therapeutische Dosierung von Antikoagulantien signifikant verlängert werden; oberhalb der Altersgrenze von 55 Jahren war kein Unterschied mehr zu erkennen, bezüglich Reinfarkt waren keine Aussagen zu machen. Clausen (19) berichtete über eine signifikante Reduzierung der Reinfarkte bei Patienten

unter 55 Jahren, allerdings nur innerhalb des ersten Behandlungsjahres. In der behandelten Gruppe waren jedoch mehr Todesfälle zu registrieren als in der Kontrollgruppe.

Weitere kontrollierte Studien der 60-iger Jahre, welche eine positive Beeinflussung der Reinfarktrate unter Antikoagulantien-Langzeittherapie beobachten konnten, sind die von: Kuhn (20) (Reinfarktrate von 5,4% in behandelter Gruppe gegenüber 11,1% in Kontrollgruppe); Manchester (21) (Senkung der Letalitäts- und Reinfarktquote innerhalb des ersten Jahres nach Behandlung) und Loeliger (22) (1,2% Reinfarkte in der behandelten Gruppe gegenüber 8,7% in der Placebo-Gruppe; Mortalitätsunterschiede konnten nicht gesichert werden). Die Arbeitsgruppe um Borchgrevink in Oslo (23) konnte 1968 über einen positiven Effekt der Antikoagulantien-Langzeittherapie bei Frauen berichten. (In einem Kollektiv von 159 Frauen unter 70 Jahren mit Herzinfarkt fand sich eine signifikante Reduktion der Letalitäts- (2:9) und Reinfarkt-Rate (4:16) während einjähriger Antikoagulantienbehandlung.)-

Demgegenüber stehen andere im gleichen Zeitraum veröffentlichte Studien, die gegenteilige Ergebnisse vorzuweisen haben: Das Ergebnis der Studie von Seaman (24), die ein bis zu siebenjähriges Kontrollintervall einschließt, läßt einen Nutzen der Antikoagulantientherapie vermissen; insbesondere konnte die Reinfarktquote nicht reduziert werden. Conrad (25) kann in einer Doppel-Blindstudie ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Reinfarkten bei Antikoagulantienbehandlung und Placebo-Gabe feststellen. Eine groß angelegte amerikanische Studie (Ebert, Veterans Administration Study, final report) (26), die über siebenhundert Patienten aus 15 Krankenhäusern überblickt, kam zwar zu dem Schluß, daß in den ersten zwei bis drei Jahren nach Myokardinfarkt in der mit Antikoagulantien behandelten Gruppe ein Vorteil hinsichtlich der Überlebensrate zu erkennen war, der nach dem fünften Jahr nicht mehr beobachtet wurde; Reinfarkte konnten statistisch jedoch nicht gesenkt werden. Meuwissen (27) aus einer holländischen Arbeitsgruppe fand signi-

fikante Unterschiede zwischen einer behandelten und einer unbehandelten Gruppe nur hinsichtlich der Mortalität, nicht hinsichtlich der Reinfarkte.

Ritland (28) verglich 101 Patienten, die Antikoagulantien nur drei Monate lang erhielten, mit 97 Patienten, die zwölf Monate lang behandelt wurden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Reinfarkte und Todesrate festgestellt werden. Estes (29) kommt auf Grund einer Sammelstatistik von 17245 Infarktkranken des englischsprachigen Schrifttums, von denen 10802 mit Antikoagulantien behandelt worden waren, zu dem Ergebnis, daß zwar die Zahl der thromboembolischen Komplikationen und die Letalität gesenkt werden konnten, nicht aber die Häufigkeit der Reinfarkte.

Merskey und Drapkin (30) konnten ebenfalls keine positiven Effekte der Antikoagulantien-Langzeittherapie nachweisen, weder bei Männern noch bei Frauen. Ähnliche Ergebnisse berichtete Brown (31).

Die Schlußfolgerungen der zitierten Studien variieren beträchtlich von einer Studie zur anderen. Selbst die Empfehlungen für eine Langzeit-Antikoagulantien-Behandlung nach Herzinfarkt stützen sich auf weit divergierende Resultate; ein positiver Effekt ist z.T. nur in Untergruppen der behandelten Patienten erkennbar, einmal in dieser, ein andermal in jener Untergruppe. - Eine kritische Analyse vorwiegend der älteren Arbeiten von Bjerkelund (14), British Medical Research Council (32), Suzmann (7) und Manchester (21), zusammengestellt von McMichael und Parry (33) kam zu dem Schluß, daß eine Langzeit-Prophylaxe mit Antikoagulantien über eine Zeitspanne von zwei Monaten nach Infarkt hinaus nicht gerechtfertigt werden kann. Diese Ansicht stützt sich auf die Feststellung, daß vor allem in den Arbeiten von Bjerkelund und des British Medical Research Council Unterschiede bezüglich Häufigkeit von Reinfarkten und Todesraten fast ausschließlich in den ersten zwei - drei Monaten nach Behandlungsbeginn gesehen wurden. "Wenn diese Medikamente arterielle Thrombosen verhüten sollen", so geben Mc-

Michael und Parry weiter zu bedenken, "dann gibt es keinen Grund, warum diese Prophylaxe nach wenigen Monaten nicht mehr wirksam sein soll". Außerdem wird auf eine fehlende Definition des Begriffs Reinfarkt in diesen Arbeiten hingewiesen (nur Bjerkelund gibt ausreichende Kriterien an), so daß eine Beurteilung erschwert wird. Suzmann fand eine geringere Reinfarkt-Rate bei antikoagulierten Patienten mit schwerem Vor-Infarkt in der Anamnese; Bjerkelund sah einen Vorteil bei Patienten, die bereits einen leichten Infarkt durchgemacht hatten - erneut ein Hinweis auf die unterschiedlichsten Ergebnisse, die den Empfehlungen für eine Antikoagulantien-Langzeittherapie teilweise zu Grunde liegen.

Im Jahre 1967 haben Loeliger und Mitarbeiter (22) eine Anzahl von Arbeiten nach dem Kriterium der Intensität der Gerinnungshemmung gesichtet und anhand von sechs Studien, die ihnen für einen derartigen Vergleich geeignet erschienen, festgestellt, daß die Reinfarkthäufigkeit in den behandelten Gruppen direkt abhängig ist von der jeweils erreichten Gerinnungshemmung. Trägt man in einem Ordinatensystem (Abb.2) die Rezidivquote der behandelten Gruppen in % der Kontrollgruppen gegen die Gerinnungsaktivität (Thrombotest-Wert in %) auf, so ergibt sich, je nach Ausmaß der Intensität der gerinnungshemmenden Therapie, eine unterschiedliche Rezidivquote.

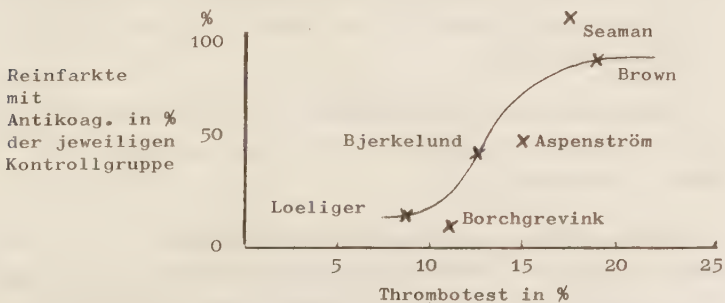


Abb.2 Reinfarkthäufigkeit und Intensität der Langzeitantikoagulantientherapie. (nach Loeliger) (22)
10% Thrombotest entsprechen ca. 24% der Quickschen Originalmethode.

Es zeigte sich dabei, daß die geringste Zahl an Rezidiven bei einer Thrombotesteinstellung von 7 bis 12 Prozent (entspricht einer Quickwert-Einstellung zwischen 15 und 25%) gefunden wurde. Bei ungenügender Antikoagulierung bestand kein Unterschied mehr zwischen behandelten und unbehandelten Gruppen. - Die nicht ausreichende Behandlungsintensität einzelner Studien wurde als mögliche Erklärung für die Widersprüchlichkeit der verschiedenen mitgeteilten Resultate angesehen.

Auch diese Schlußfolgerung blieb jedoch nicht unwidersprochen. Van Dijk (34) untersuchte eine Reihe von Patienten mit der Fragestellung, ob Patienten, die während einer Antikoagulantienbehandlung infolge eines Reinfarktes verstarben, eine unterschiedliche Intensität und Stabilität hinsichtlich der Antikoagulierung aufwiesen gegenüber einer Kontrollgruppe, welche ebenfalls mit Antikoagulantien behandelt wurde und überlebte. Es fand sich kein Beweis dafür, daß Patienten mit coronarer Herzkrankheit an einem Reinfarkt starben, weil die Antikoagulantien-Einstellung nicht genügend stabil und intensiv war. Es konnte auch kein Unterschied festgestellt werden zwischen Patienten, die plötzlich und solchen, die ein oder zwei Tage nach Reinfarkt verstarben; auch fand sich kein Unterschied zwischen Patienten, die jünger oder älter als 65 Jahre waren. Die Gruppe der Verstorbenen enthielt dagegen einen höheren Prozentsatz an Patienten, die eine cardiale Insuffizienz, einen Diabetes mellitus und Vorinfarkte in der Anamnese aufwiesen.

"Eine kritische Literaturanalyse auch der neueren Arbeiten hilft nicht aus dem Dilemma; die Verwirrung wird eher noch größer". (Schröder) (35)

Nachdem Gifford und Feinstein (36) 1969 anhand von 32 einschlägigen Kurz-Zeit-Antikoagulantien-Studien zeigen konnten, daß keine der Arbeiten alle für derartige Erhebungen aus statistischer Sicht notwendigen Grundvoraussetzungen erfüllte (die Ergebnisse der Antikoagulantien-Therapie waren umso besser, je

mehr statistische Einwände erhoben werden konnten), haben Gross und Mitarbeiter (37) 1972 eine Reihe der wichtigsten Langzeit-Studien im Lichte der methodischen Grundvoraussetzungen von Gifford und Feinstein untersucht. Es zeigte sich, daß keine der Studien die Standardbedingungen erfüllte.

(s. Tabelle 8)

Analyse mehrerer Studien auf Grund der Kriterien
von Gifford und Feinstein (nach Gross 37)

Tabelle 8

Untersuchte Studien	Kriterien für Infarkt-diagnose	experimentelle Versuchsanordnung	zeitlich parallele laufende Kontrollgruppen	Koordination mehrerer Krankenhäuser	Randomisierung	Vergleich von Gruppen gleicher Prognose	diagnost. Kriterien einer Thromboseboembolie	Doppel-blind-methode
Bjerkelund (14)	+	+	+	*	+	o	+	+
Harvald (6)	o	+	+	o	+	o	o	o
Aspenström (17)	o	+	+	*	+	+	o	+
Clausen (19)	+	+	+	*	+	+	+	o
Ebert (26)	o	+	+	o	+	o	o	o
Mac Millan (16)	+	+	+	*	+	o	*	o
Conrad (25)	+	+	+	*	+	o	*	+
Lovell (18)	+	+	+	*	+	+	o	o
Loeliger (22)	o	+	+	*	+	o	o	+
Seaman (24)	+	+	+	*	+	o	o	+

+ = Standardbedingung erfüllt
 o = Standardbedingung nicht erfüllt
 + = zweideutige Angaben
 * = Standardbedingung nicht anwendbar

Die Frage, ob demzufolge eine neue Studie, die alle Bedingungen erfüllt, angefertigt werden sollte, haben Gross und Mitarbeiter aus drei Gründen verneint:

- 1) Die Erfahrungen mit den vorliegenden Studien (s. Gifford und Feinstein) hätten gezeigt, daß eine Antikoagulationstherapie relativ häufig überlegen erscheint, wenn die statistischen Grundvoraussetzungen nicht eingehalten wurden. Dies decke sich nicht mit der Theorie, daß diese Medikamente von Wert seien.
- 2) Theoretische Überlegungen würden dagegen sprechen (Thrombozytenaggregation wird durch Dicumarol nicht verhindert).
- 3) Erfahrungen kardiologischer Intensiv-Einheiten hätten gezeigt, daß bei Myokardinfarkt mit 15% Mortalität zu rechnen sei, die durch eine Therapie nicht zu beeinflussen ist, und die unabhängig von thromboembolischen Ereignissen und der Gabe von Antikoagulantien zu sein scheint.

Dagegen sprechen De Geest und van de Werf (38) 1973 in einem Übersichtsartikel die Empfehlung aus, männliche Patienten unter 65 Jahren für zwei bis drei Jahre nach Myokardinfarkt mit Antikoagulantien zu behandeln, da einige Beweise vorliegen würden, daß die Antikoagulantien-Therapie in bestimmten Gruppen männlicher Patienten die Morbidität und Mortalität vermindert. Bugar Meszaros und Mitarbeiter (39) kommen ebenfalls 1973 auf Grund einer über 10 Jahre geführten Antikoagulantien-Langzeittherapie zu dem Schluß, daß sowohl die Reinfarktrate als auch die Mortalität reduziert werden könnten und daher eine Antikoagulantien-Langzeittherapie zu befürworten sei.

Nach Lichtlen (40) 1974 sprechen heute die widersprüchlichen Literaturangaben sowie mehrere gut fundierte prinzipielle Einwände gegen die Dauer-Antikoagulation bei chronischem Infarkt:

- 1) Von pathologisch-anatomischer Seite sei gezeigt worden, daß in über der Hälfte der akuten Infarkte kein thrombo-

tischer Verschuß einer Coronar-Arterie vorliege, sondern lediglich ausgeprägte Stenosierungen, evtl. mit Ruptur eines Atheroms, und daß sich eine Coronarthrombose häufiger erst postinfarziell ausbildet.

- 2) Aus katamnestischen Nachuntersuchungen koronarangiographierter Patienten ginge hervor, daß die Prognose vor allem von der Ausdehnung und vom Schweregrad der Coronarsklerose und nicht von der medikamentösen Therapie bestimmt wird. Nach eigenen Untersuchungen sah Lichtlen die Mortalität nicht in Abhängigkeit von der Antikoagulantien-Therapie, sondern direkt vom Schweregrad der Coronarsklerose, und diesen wiederum - bis zu einem gewissen Grad - von den Risikofaktoren.

Sind weitere Gesichtspunkte prinzipieller
und theoretischer Art zu bedenken?

Die Beobachtung, daß bei etwa 50% der Patienten keine Coronarthrombose als Ursache des Infarktes vorliegt, (35, 40, 41, 42) deutet darauf hin, daß bei einem Teil der Patienten die Behandlung nicht erfolgsversprechend sein kann. Selbst wenn ein Thrombus vorliegt, existiert er in Form eines amorphen weißen Plättchen-Aggregates, für dessen Entstehung die Haftung der Thrombozyten an der arteriosklerotisch veränderten Gefäßwand und untereinander von besonderer Bedeutung ist. Diese Abscheidungsthombose wird jedoch von den Antikoagulantien der Cumarinreihe nicht beeinflusst (35, 37, 41, 42).

Murale Thrombosen bilden sich über einem Infarktbezirk mit fast gleicher Häufigkeit bei antikoagulierten Patienten und einer Placebo-Kontrollgruppe. Tulloch (43), Gilchrist und Tulloch (44). Myokardischämien und Myokardinfarkte wurden auch bei an Hämophilie erkrankten Patienten beobachtet. (Borchgrevink (45), Stewart und Acheson (46).) Derartige Beobachtungen lassen ebenfalls Zweifel an der Wirksamkeit der Dicumarol-Therapie hinsichtlich der Verhütung von ariellen Thrombosen aufkommen.

Schröder 1973 (35) steht daher einer Antikoagulantien-Langzeitbehandlung skeptisch gegenüber.

Gross 1972 (37), Russek 1973 (42) und Lichtlen 1974 (40) sehen keine Rechtfertigung für die Therapie in der Prophylaxe eines Reinfarktes.

Auf der anderen Seite kann heute kein Zweifel daran bestehen, daß eine Dicumarol-Therapie in der Lage ist, die Entstehung venöser Thrombosen und thromboembolischer Komplikationen zu reduzieren.

Die Häufigkeit asymptomatischer Beinvenenthrombosen bei akutem Myokardinfarkt und die in diesem Zusammenhang gute prophylaktische Wirkung einer Dicumarol-Therapie haben neuere Untersuchungen mit markiertem Fibrinogen von Murray (47) und Nicolaides (48) erneut gezeigt, so daß hier in der akuten Infarktphase der Wert einer Dicumarol-Behandlung begründet erscheint (Schröder) (35).

Gegenüber diesem zweifelhaften Effekt der Antikoagulantien-Langzeittherapie müssen die nicht unbeträchtlichen Nachteile dieser Behandlung - speziell die hämorrhagischen Komplikationen mit ihren Risiken - gesehen werden. Das Risiko eines hämorrhagischen Zwischenfalles bei Antikoagulantien-Langzeitbehandlung wurde unterschiedlich beurteilt (10 - 40%, Pastor (49)). Bei Ebert (Final report of the Veterans Administration cooperation study) (26) z.B. lag die Blutungsrate mit 50% etwas höher als üblicherweise in der Literatur berichtet wird; in 4/5 der Fälle bestanden allerdings nur leichtere Blutungen. Die Studie des British Medical Research Council (32) zeigte 80 Zwischenfälle in der behandelten Gruppe gegenüber 10 Zwischenfällen in der nichtbehandelten, darunter befanden sich 16 schwere Blutungen. Bjerkelund (14) berichtet über 4 letal verlaufene cerebrale Blutungen unter 118 behandelten Patienten. Hämorrhagische Zwischenfälle bei antikoagulierten Patienten sind häufig ursächlich verbunden mit akuten organischen Läsionen, die erst nachträglich erkannt werden. Roos und van Joost (50) berichteten

über 220 Blutungszwischenfälle bei Antikoagulantien-Therapie; in 64% der Fälle lag eine lokale Erkrankung des blutenden Organs vor. Dies trifft besonders auf Magen-Darmblutungen zu infolge der Häufigkeit unerkannter Magen-Schleimhautläsionen. Aus einer Erhebung von Anschütz (51) 1973, der die Handhabung der Antikoagulantien-Langzeittherapie nach Herzinfarkt bei Praktikern und Klinikern in der Bundesrepublik Deutschland untersuchte, geht hervor, daß Komplikationen sehr häufig beobachtet worden sind. In der Reihenfolge der Komplikationen stehen danach die Magen-Darmblutung und die Urogenitalblutung mit 18% an der Spitze. 19,2% der Kliniker gaben an, sie hätten Hirnblutungen, Apoplexien oder subdurale Hämatome unter Antikoagulantien beobachtet. Massive Blutungen ohne nähere Angaben wurden in 10%, Hämatome und Weichteilblutungen in 7,4% angegeben. 31,5% der Kliniker und 9,1% der niedergelassenen Ärzte stellten Todesfälle fest. - Die Tatsache, daß die von Anschütz und Mitarbeiter in der Bundesrepublik Deutschland befragten Ärzte sehr häufig Blutungen gesehen haben, läßt die Tendenz verständlich erscheinen, eher an der oberen Grenze der optimalen Gerinnungshemmung zu therapieren (55,3% der Praktiker und 51,9% der Kliniker tolerieren noch einen Wert von 35% Quick (51)), um damit die Gefahr einer Blutung herabzusetzen. Wenn also die Angaben von E.A. Loeliger (22) zu Recht bestehen, daß nur Quick-Werte unter 25% einen wirklichen Schutz gegen Reinfarkte gewähren, so werden die Patienten von 50% der Ärzte in der Bundesrepublik Deutschland nicht ausreichend behandelt.

Außerdem sollte man die erheblichen Aufwendungen einer solchen Langzeit-Therapie an Geld und Einsatz (Personal, Einrichtungen, Belästigung für die Patienten, Schwierigkeiten auf dem Lande) nicht außer acht lassen.

Hinzu kommt die sich aus der vorliegenden Arbeit ergebende Tatsache, daß sogar bei optimalen Bedingungen nur noch wenige Patienten zwei Jahre nach Myokardinfarkt Antikoagulantien weiter einnehmen, und darüber hinaus diejenigen, die optimal eingestellt sind, etwa im gleichen Ausmaß einen Reinfarkt erleiden

wie diejenigen, die schlecht eingestellt sind.

Steht eine medikamentöse Alternativ-
therapie zur Verfügung?

In den letzten Jahren wurde die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Acetylsalizylsäure diskutiert. Es liegen jedoch noch keine genügend aussagekräftigen klinischen Langzeitstudien vor. Moschos und Mitarbeiter (52) haben auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen keinen positiven Effekt hinsichtlich einer Thromboseverhütung durch Acetylsalizylsäure feststellen können.

Burkhardt und Mitarbeiter (53) konnten einen Abfall der Thrombozytenaggregation nach Herzinfarkt bei mit Acetylsalizylsäure behandelten Patienten feststellen gegenüber einem Anstieg der Thrombozytenaggregation in einer mit Antikoagulantien behandelten Kontrollgruppe. Einen statistisch gesicherten Anstieg der Plättchenhaftung bei Patienten, die einen Myokardinfarkt durchgemacht hatten, konnten Mysliwiek und Mitarbeiter (54) feststellen, insbesondere bei Patienten über 60 Jahre. Über einen klaren aggregationshindernden Effekt bei Acetylsalizylsäurebehandlung gegenüber einer Antikoagulantienbehandlung nach Herzinfarkt berichten Thiele und Fiedler (55). Die Ergebnisse einer randomisierten und kontrollierten Studie von Elwood 1974 (56), der über die Prophylaxe von Rezidivinfarkten mit Acetylsalizylsäure bei 1239 Männern berichtet, lassen keinen eindeutigen Schluß zu, obwohl eine Reduzierung der Total-Mortalität nach sechsmonatiger (12%) und einjähriger (25%) Behandlung nachgewiesen wird.

V) Zusammenfassung

- 1) Unter 735 Herzinfarktpatienten, die in den Jahren 1969 bis 1974 auf die Intensivstation des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin aufgenommen worden waren, befanden sich 172 Patienten mit Reinfarkt. Von diesen 172 Reinfarktpatienten standen 40 unter einer Antikoagulantien-Dauertherapie. Diejenigen Reinfarktpatienten, die im therapeutischen Bereich antikoaguliert waren (Gruppe A, n=18), zeigten keine statistisch nachweisbaren Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Anzahl der Vorinfarkte in der Anamnese, Infarktausdehnung, Infarktkomplikation, Fermenthöhe, Komplikationen, Mortalität und Risikofaktoren gegenüber der Gruppe der Patienten, die schlecht mit Antikoagulantien eingestellt war (Gruppe B, n=22). Die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen lagen im Annahmebereich der Nullhypothese. Daraus ergab sich, daß unabhängig von sekundären Faktoren optimal mit Antikoagulantien eingestellte Patienten etwa in gleichem Ausmaß einen Reinfarkt erlitten wie Patienten, die mit Antikoagulantien schlecht eingestellt waren.
- 2) Weiter konnte festgestellt werden, daß bei optimalen Bedingungen der medizinischen Versorgung nur noch wenige Patienten zwei Jahre nach durchgemachtem Myokardinfarkt und Entlassung aus der Klinik die empfohlene Antikoagulantien-Therapie weiter fortführten. Das Verhältnis der antikoagulierten zu den nicht antikoagulierten Patienten in einem ambulant behandelten Patientenkollektiv im Einzugsbereich des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zwei Jahre nach durchgemachtem Myokardinfarkt entsprach der in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Korrelation zwischen antikoagulierten und nicht antikoagulierten Reinfarktpatienten.

VI) Literaturverzeichnis

- 1) Wright, I., Marple, C., Beck, D.: Report of the committee for the evaluation of anticoagulants in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction. Amer. Heart J. 36:801, 1948.
- 2) Nichol, E.S. und Fasset, D.W. : Sth. med. J. Bgham, Ala. 40:631, 1947.
- 3) Gross, R.: Internist, 10:1, 1969.
- 4) Loeliger, E.A. et al.: A double blind trial of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction. Acta med. scand. 182:549, 1967.
- 5) Keyes, J. et al.: Survival rates after akute myocardial infarction with long-term anticoagulant therapy. Circulation 14:254, 1956.
- 6) Harwald, B. et al.: Long-term anticoagulant therapy after myocardial infarction, Lancet 1:626, 1962.
- 7) Suzmann, M.M.: An evaluation of the effect of continuous long-term anticoagulant therapy on the prognosis of myocardial infarction, Circulation 12:338, 1955.
- 8) Nichol, E.S. et al.: Long-term anticoagulant therapy in coronary atherosclerosis, Amer. Heart J. 55:142, 1958.
- 9) Toohey, M.: Anticoagulants in myocardial infarction, Brit. M.J. 1:252, 1958.
- 10) Ensor, R. und Peters, H.: Long-term anticoagulant therapy in coronary disease, J.A.M.A. 169:914, 1959.
- 11) Owren, P.: Farmakoterapi 15:73, 1959.
- 12) Tandowsky, R.M.: Amer. J. Cardiol. 3:551, 1959.

- 13) Medical Research Council.: An assesment of long-term anticoagulant administration after cardial infarction: Second report of the working party on anticoagulant therapy in coronary thrombosis. Brit. Med. J. 2:837, 1964.
- 14) Bjerkelund, C.J.: The effect of long-term treatment with dicumarol in myocardial infarction, Acta med. scand. Suppl. 330:1, 1957.
- 15) Borchgrevink, C.F.: Long-term anticoagulant therapy in angina pectoris and myocardial infarction, Acta med.scand. Suppl. 52:359, 1960.
- 16) Mac Millan, R.L. et al.: Long-term anticoagulant therapy after myocardial infarction. Canad. med. Ass. J. 83:567, 1960.
- 17) Aspenström, C. & Korsan-Bengtzen, K.: A double blind study of dicumarol prophylaxis in coronary heart disease. Acta med. scand. 176:563, 1964.
- 18) Lovell, R.R.M. et al.: A controlled trial of long-term treatment with anticoagulants after myocardial infarction in 412 male patients. Med. J. Aust. 2:97, 1967.
- 19) Clausen, J. et al.: Studies on long-term anticoagulant therapy after coronary occlusion. Ugeskr. Laeg. 123:987, 1961.
- 20) Kuhn et al.: Long-term anticoagulant therapy after akute myocardial infarction. Arch. Int. Med. 108:128, 1961.
- 21) Manchester, B.: Continuous anticoagulant therapy following myocardial infarction, Angiology 15:19, 1964.
- 22) Loeliger, E.A. et al.: A double blind trial of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction. Acta med. scand. 182:549, 1967.

- 23) Borchgrevink, C.F. et al.: Long-term anticoagulant therapy after myocardial infarction in women. *Brit. Med. J.* 3:571, 1961.
- 24) Seaman, A.J. et al.: Prophylactic anticoagulant therapy for coronary artery disease. *J. Amer. med. Ass.* 189:183, 1964.
- 25) Conrad, L.L. et al.: A double blind study of the effectiveness of long-term anticoagulant therapy in myocardial infarction, in: *Anticoagulant therapy in ischemic heart disease*. Hrsg.: E.S. Nichol. S. 221, Grune and Stratton, London - New York 1965.
- 26) Ebert, R.V. et al.: Long-term anticoagulant therapy after myocardial infarction: Final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *J.A.M.A.* 207:2263, 1969.
- 27) Meuwissen, O.J.A.T. et al.: Double blind trial of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction. *Acta med. scand.* 186:361, 1969.
- 28) Ritland, S. und Lygren, T.: Comparison of efficacy of 3 and 12 month' anticoagulant therapy after myocardial infarction, *Lancet* 1:122, 1969.
- 29) Estes, J.W., *Amer. J. med. Sci.*: 251:249, 1966.
- 30) Merskey, C. und Drapkin, A.: Anticoagulant therapy, *Blood* 25:567, 1965.
- 31) Brown, K. et al.: Failure of anticoagulant prophylaxis after myocardial infarction. In: *International Symposium, Anticoagulants and Fibrinolysins*, S. 259. Edited by Mac Millan, R.L. and Mustard, J.F., Philadelphia 1961 Lea and Febiger.
- 32) Medical Research Council: Report of the working party on anticoagulant therapy in coronary thrombosis. Long-term anticoagulant therapy. *Brit. Med. J.* 2:239, 1959.

- 33) McMichael, J. & Parry, E.H.O.: Prognosis and anticoagulant prophylaxis after coronary occlusion. *Lancet* 2:991, 1960.
- 34) van Dijk et al.: *Acta med. scand.* 189:269, 1971.
- 35) Schröder, R.: Dicumaroltherapie nach Herzinfarkt. *Deutsche Med. Wochenschrift* 98, 46:2220, 1973.
- 36) Gifford, R.H., Feinstein, A.R.: A critique of methodology in studies of anticoagulant therapy for acute myocardial infarction. *New. Engl. J. Med.* 280:351, 1969.
- 37) Gross, H. et al.: Anticoagulant therapy in myocardial infarction, an overview of methodology. *Amer. J. Med.* 52:421, 1972.
- 38) De Geest, H. and van de Werf: Long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction: A review. *Brux.-Med.*: 53/1, 1973.
- 39) Bugar Meszaros, K. et al.: - Fovar, Istóan Korház I, Belosztok - Magy. Belorv. Arch. 1973, 26/2, (65-71).
- 40) Lichtlen, P., *Medical Tribune*, Nr. 13 a, S. 16, 1974.
- 41) Deutsch, E., Rezidivprophylaxe von Herzinfarkt und Apoplexie, *Ärztl. Fortbildung* 15,6, 307-309, 1965.
- 42) Russek, H.I.: The myth of anticoagulant prophylaxis in myocardial infarction. *Med. Geriatr.* 3/3:164, 1973.
- 43) Tulloch, J.A., *Scot. med. J.* 1/1, 1956.
- 44) Gilchrist, A.R. und Tulloch, A.J., in: *Pathogenesis and Treatment of Occlusive Arterial Disease*, London, 1960.
- 45) Borchgrevink, C.F., *Lancet*, I, 1229, 1959.
- 46) Stewart, J.W., und Acheson, E.D., *Lancet*, I, 1121, 1957.

- 47) Murray et al.: Lancet II, 792, 1970.
- 48) Nicholaides, et al.: Brit. med. J., 1, 432, 1971.
- 49) Pastor, B.H. et al.: Serious Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Therapy. J.A.M.A. 180:747, 1962.
- 50) Roos, J., van Joost, H.E.: The cause of bleeding during anticoagulant therapy. Acta Med. Scand. 178:129, 1965.
- 51) Anschütz, F. und Hensel, W.-H.: Antikoagulantien nach Myokardinfarkt: Durchführung und Beurteilung der Dauer-Therapie. Diagnostik 6:231, 1973.
- 52) Moschos, C.P. et al.: Amer. Heart J. 84/4, 525, 1972.
- 53) Burkhardt, H. et al.: Untersuchung der Thrombozytenfunktion beim Herzinfarkt und die Möglichkeit ihrer Beeinflussung mit Acetylsalizylsäure. Med. Welt 23/31-32 (1074-76), 1972.
- 54) Mysliwiek, M. et al.: Pol. Tyg. lek. 27/27 (1034-36), 1972.
- 55) Thiele, G. und Fiedler, H., Deutsches Gesundheitswesen 27,34 (1594-98), 1972.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Hans Hochrein für
die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die zu jeder
Zeit von ihm gewährte vielseitige und wertvolle Unterstützung.

Lebenslauf

Am 30.11.1941 wurde ich, Wolf Dieter Marinus Jacob, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Marinus Jacob und seiner Ehefrau Hildegard Jacob, geb. Sims in Berlin geboren. Meine Staatsangehörigkeit war niederländisch.

Am 5. März 1962 bestand ich am Arndt-Gymnasium in Berlin-Dahlem das Abitur. Nachdem ich am 27.4.1962 an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert worden war, bestand ich am 17.10.1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 12.7.1965 die ärztliche Vorprüfung und am 21. Februar 1969 das medizinische Staatsexamen. Nach Absolvierung der Medizinalassistentenzeit, und nachdem ich am 1. Juni 1970 die Erlaubnis zur Ausübung des ärztlichen Berufes erhalten hatte, begann ich am 1.6.1970 die Weiterbildung zum Facharzt für Innere Krankheiten.

Am 3. Juni 1971 habe ich die deutsche Staatsangehörigkeit und gleichzeitig die Approbation erhalten.

Meine Weiterbildungszeit leistete ich ab als Assistenzarzt:

- 1) Vom 1.6.1970 - 30.9.1971 an der Abteilung für langfristig Kranke des Rudolf-Virchow-Krankenhauses.
- 2) Vom 1.10.1971 - 30.4.1972 an der Kardiologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses.
- 3) Vom 1.6.1972 - 31.12.1972 an der Inneren Abteilung des Krankenhauses Paul-Gerhardt-Stift.
- 4) Vom 1.1.1973 - 30.9.1973 an der Radiologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Spandau Süd.
- 5) Seit dem 1.10.1973 bin ich an der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Hubertus als Assistenzarzt tätig.

Am 20.8.1975 habe ich die Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin von der Ärztekammer Berlin erhalten.

